Münster.1933.№16 Med Diss.

Aus dem Hygienischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. Westf.
Direktor: Prof. Dr. K. W. Jötten

Untersuchungen über das antagonistische Verhalten von Colibazillen gegenüber Typhusbazillen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. Westf.

Vorgelegt von

Karl van de Loo
approb. Arzt
aus Kevelaer

Druck der Regensbergschen Buchdruckerei, Münster i. W.

Dekan: Prof. Dr. P. Esch
Referent: Prof. Dr. K. W. Jötten

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt
mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Wilhelmsuniversität Münster

Meiner Mutter
und dem Andenken meines Vaters

Die unbefriedigenden Ergebnisse der Therapie zahlreicher nichtinfektiöser Darmerkrankungen waren seit langem Anlaß, der Aetiologie dieser Erkrankungen nachzugehen. Daß man bei Erkrankungen, die sicher nichtinfektiöser Natur waren, an eine mögliche Störung im Verhalten der sogen. normalen Darmflora denken mußte, lag auf der Hand. Sicher spielen derartige Störungen in der Pathologie des Darmes eine weit größere Rolle, als man früher annahm.

Über die Bedeutung und Aufgabe der beim Gesunden vorkommenden Darmbakterien haben die Ansichten der Bakteriologen wie der Kliniker im Laufe der Zeit manche Wandlung erfahren.

Leeuwenhoek beschrieb im Jahre 1716 eine überaus zahlreiche Flora der Mundhöhle und des Darmkanals, jedoch erst nach 140 Jahren fand durch Frerichs eine morphologische Differenzierung und nach weiteren 40 Jahren eine biologische Prüfung der Mikroben durch Pasteur statt.

Der Darmkanal des Neugeborenen ist zunächst keimfrei. Zahlreiche Untersucher konnten im Meconium unmittelbar post partum culturell und mikroskopisch keine Mikroben nachweisen. Die erste Invasion des Darmes hat in den ersten Stunden des extrauterinen Lebens statt. Schon vor der ersten Nahrungsaufnahme gelangen Keime in den Darmtraktus, so durch Verschlucken von Luft. Ferner werden Bakterien, die etwa beim Passieren des Geburtskanals in den Mund geraten sind, ebenfalls in den Darm gelangen. Bemerkenswert in dieser Hinsicht war die Feststellung Jöttens von der Identität des Döderleinschen Vaginalbazillus mit dem Bazillus acidophilus des Säuglingsdarms, einem Hauptvertreter der Brustkindflora neben dem vorherrschenden Bazillus bifidus und dem Streptococcus lacticus, die ebenfalls auch in der Vagina gefunden werden. Endlich scheint nach Escherich auch ein frühzeitiges Eindringen vom After aus stattzuhaben. Nach der ersten Nahrungsaufnahme bietet die Darmflora allmählich ein charakteristisches Bild, ein Bild, das bereits dem des Erwachsenen ähnelt, da man schon jetzt Keime wie den Colibazillus, den Bazillus lactis aërogenes, den Bac. bifidus (Tissier) und den Bazillus

acidophilus (Moro) nachzuweisen vermag. Im Laufe der Entwicklung des jugendlichen Organismus bildet sich dann allmählich eine überaus bunte Flora, deren Hauptvertreter der Bac. coli commune (Escherich) darstellt. Außerdem findet man noch, allerdings sehr unterschiedlich beim Einzelindividuum, zahlreiche andere Mikroben, wie Heubazillen, verschiedenartige Kokken, Hefebazillen und unter Umständen apathogene Buttersäurebazillen, den Fränkelschen Gasödembazillus, den Bac. putrificus Bienstock, klostridiumförmige Bakterien und endlich in seltenen Fällen auch Tetanusbazillen. Die Keimzahl ist ungeheuer, bietet doch der Warmblüterdarm die besten Bedingungen für die Ansiedlung und Weiterentwicklung von saprophytischen Mikroorganismen. Ernährungs- und Temperaturverhältnisse sind die denkbar günstigsten. Die Hauptmenge der im Darme vorkommenden Bakterien entsteht sicher erst an Ort und Stelle selbst. Man hat berechnet, daß der Gewichtsanteil der frischen Bakterien im Stuhl etwa $^1/_4$ bis $^1/_3$ der Gesamtmenge des täglich ausgeschiedenen Kotes beträgt. Die Frage nach dem Sinn des Vorhandenseins solch ungeheurer Massen von Schmarotzern innerhalb des Darmtraktus war mithin berechtigt.

Bis zur Mitte der 80er Jahre des vorigen Jahrhunderts maß man der normalen Darmflora keinerlei Bedeutung für den gesunden tierischen und menschlichen Organismus bei. Man hielt die Darmkeime für harmlose Saprophyten, die weder im günstigen noch im ungünstigen Sinne auf den Ablauf der Verdauung noch überhaupt auf den Gesamtorganismus einzuwirken imstande seien. Erst als Duclaux nachweisen konnte, daß eine Entwicklung keimfrei aufgezogener höherer Pflanzen nicht möglich sei, wurde man aufmerksam. Jedoch wurden die Analogieschlüsse, die Pasteur aus den Untersuchungen seines Schülers für das Leben höherer Tiere ziehen zu dürfen glaubte, sehr bald in Zweifel gezogen. Die obigen Versuche des französischen Forschers waren der Anlaß, die technisch außerordentlich schwierige keimfreie Züchtung höherer Tiere experimentell zu versuchen. Die Ergebnisse waren recht interessant. Im Jahre 1895 versuchten Nuttal und Thierfelder die keimfreie Aufzucht von Meerschweinchen. Sie kamen zu dem Schluß, daß die Anwesenheit von Bakterien im Darmkanal kein unbedingtes Erfordernis sei, obschon die keimfrei aufgezogenen Tiere sich keineswegs so günstig entwickelt hatten wie die Kontrollnormaltiere. Schottelius zog in einem keimfreien Thermostaten zum Ausschlüpfen gebrachte Hühnchen keimfrei weiter auf.

Die Tiere zeigten nach anfänglicher geringer Gewichtszunahme sehr bald einen rapiden Gewichtsabfall unter zunehmender Lebensschwäche. Bei späteren Versuchen verfütterte Schottelius an die zunächst wieder keimfrei herangezüchteten Tiere coliinfiziertes Futter, mit dem Erfolge, daß sich die Tiere sofort zusehends erholten und an Gewicht zunahmen, während die weiter keimfrei gehaltenen Tiere bald eingingen. Schottelius folgerte daraus, daß auf Grund seiner Beobachtungen auch der Mensch die für seine Entwicklung, Ernährung und Gesundheit am besten geeigneten Darmbakterien beherbergen müsse. Weitere Versuche steriler Züchtung wurden von Metschnikoff und Moro an Kaltblütern vorgenommen mit keinem wesentlich anderem Ergebnis als das der bereits geschilderten. Jedoch darf man wohl kaum diese ganzen Experimente in einem gemeinsamen Zusammenhang verwerten, da hier voneinander durchaus abweichende Verhältnisse vorliegen und es sich nicht um eine allgemein biologische Frage handelt.

Es schien also bereits damals ziemlich sicher erwiesen, daß die normale Darmflora keineswegs von nebensächlicher Bedeutung sein könne. Im Gegenteil schien der Nachweis von der unbedingten Notwendigkeit des Vorhandenseins der Mikroben einmal zur regelrechten Entwicklung des jugendlichen Organismus und später zum normalen Ablauf der Verdauungstätigkeit und wahrscheinlich auch noch anderer Funktionen erbracht. Man wies nach, daß den Darmbakterien eine fermentative Bedeutung für die Spaltung und Verbrennung der Nahrungsstoffe zukam. Moro sah beim Brustkind durch das Vorherrschen des Bac. bifidus einen günstigeren Ablauf der Verdauung als beim künstlich ernährten Säugling. Breton fand, daß namentlich im jugendlichen Alter der Bac. coli und der Bac. lactis aërogenes die tryptische Verdauung der Albumine unterstützen. Nach Pfaundler werden zwar native Eiweißkörper von den Bakterien nicht angegriffen, dagegen wohl die ersten Spaltungsprodukte derselben, die Albumosen und Peptone. Charakteristisch für die bakterielle Eiweißverdauung sind die aus den aromatischen Gruppen des Eiweißkörpers entstehenden Stoffwechselprodukte: das Indol, Skatol und Phenol. Von größter Wichtigkeit für die bakterielle Verdauung der Nahrungsstoffe ist, daß Eiweißfäulnis und Kohlehydratgärung sich gegenseitig ausschließen und daß letztere die erstere unterdrückt.

Welche Bedeutung die Zusammensetzung einer Darmflora für die Entstehung bezw. Verhütung von infektiösen Darmerkrankungen

haben kann, beweist folgender Versuch Metschnikoff's. Es wurden alte Cholerakulturen auf frische Gelatine-Platten und ebenso frische Kulturen auf alte Platten verimpft. In beiden Fällen machte sich zunächst kein Wachstum bemerkbar. Wurden jedoch auf diese Plattenkulturen Darmbakterien, z. B. Colibazillen übertragen, so kam es nun auch zu einem Wachstum von Choleravibrionen. Andererseits fand Metschnikoff auch Darmbakterien, die das Wachstum von Choleravibrionen hemmten oder gänzlich unterdrückten.

Interessant war die Beobachtung von Lewin, daß verschiedene höhere Tierarten, z. B. Polartiere, normalerweise keine oder nur verhältnismäßig wenige Mikroben im Darmkanal beherbergten, sodaß man erneut Zweifel an einer Notwendigkeit der Darmflora zu äußern begann. Die Metschnikoff'sche Schule bestritt daher auch eine Unentbehrlichkeit der Darmkeime für den Organismus der erwachsenen Tiere und des Menschen. Als nun weiter Chohendy und Küster von dem Gelingen keimfreier Aufzucht von Hühnchen und Ziegen berichteten, wurden weitere Zweifel laut. Den Beweis jedoch für die volle Entbehrlichkeit der Mikroben auch für den menschlichen Organismus zu erbringen, mußte schon an der praktischen Undurchführbarkeit der Versuche, den Darminhalt zu entkeimen, scheitern.

Infolgedessen trat die Frage nach der Notwendigkeit der Anwesenheit normaler Darmbakterien mehr in den Hintergrund. An ihre Stelle trat die Erörterung, ob die Mikroben des Darmes als nützlich oder schädlich anzusprechen seien. Für die Nützlichkeit seitens der Bakterien mußten schon die bereits erwähnten Befunde bei der Aufschließung der Nahrungsstoffe sprechen. Jedoch kam Metschnikoff auf Grund seiner Studien zu der Überzeugung, daß gerade die von den Bakterien gelieferten Stoffwechselprodukte wie Indol, Skatol usw. die Ursachen der „physiologischen Arteriosklerose" darstellten. Daher müsse man den Dickdarm mit seinem Bakterienreichtum als eine schädliche Beigabe der Natur betrachten. Er brachte daher sogar für geeignete Fälle eine Teilresektion des Dickdarms in Vorschlag. Bald jedoch sollten weitere Forschungen den Nachweis erbringen, daß die Darmkeime nicht nur unentbehrlich für den normalen Ablauf wichtiger Körperfunktionen sind, sondern daß sie auch in richtiger Zusammensetzung einen hervorragenden Schutz eindringenden Infektionen gegenüber bilden.

Es ist verständlich, daß bei den komplizierten Verhältnissen, die die Verdauungstätigkeit bedingt, es leicht zu einer Änderung in der

Zusammensetzung und im Verhalten der Darmflora kommen kann und daß dann diese wieder zu pathologischen Auswirkungen auf den Gesamtorganismus führen muß. Über die eigentliche Ursache der bakteriellen Störungen jedoch wie über die sich hieraus ergebenden Folgen kamen einheitliche Ansichten nicht zustande. Es ist das Verdienst Nissle's, seit langem immer wieder darauf hingewiesen zu haben, daß zahlreiche Darmstörungen auf einer falschen Zusammensetzung und unzweckmäßigen Funktion der Darmflora beruhen müßten. Nach seiner Ansicht kommt dabei dem am häufigsten im unteren Darmabschnitt vorkommenden Colibac. eine ausschlaggebende Bedeutung zu. Jede deutlich erkennbare Abweichung der Darmflora von der Norm nannte Nissle daher „Dysbakterie". Die Untersuchung zahlreicher Stühle von chronisch Obstipierten zeitigte folgendes Ergebnis:

1. die Stuhlflora bei chronischer Obstipation unterscheidet sich deutlich von der Gesunder,

2. sie ist jedoch durchaus nicht einheitlich.

Weiter zeigte sich, daß derartige bakterielle Befunde durchaus nicht auf die Obstipation beschränkt waren. Sie fanden sich auch häufig bei Dyspepsien und nichtinfektiösen Colitiden. Beachtenswert war nun die Feststellung Nissle's, daß bei diesen Erkrankungen immer wieder minderwertige Colirassen angetroffen wurden, d. h. solche Colistämme, die einen sehr niedrigen antagonistischen Index aufzuweisen hatten. Auf den Indexbegriff wird später näher einzugehen sein, auch wird die Technik der Ausführung genauer angegeben werden. Nissle fand weiter, daß hochwertige antagonistische Colibakterien nur sehr selten anzutreffen waren. Die minderwertigsten Keime waren die bei chronischer Ruhr, Dyspepsie und besonders bei Bazillenträgern gefundenen. Ein sehr hochwertiger Stamm rührte von einem Kriegsteilnehmer her, der in stark verseuchter Gegend im Gegensatz zu seinen Kameraden nie erkrankt war. Die Feststellung der hochgradigen Minderwertigkeit der bei Bazillenträgern nachgewiesenen Colikeime deckt sich allerdings nicht mit den eigenen Beobachtungen, wie noch zu zeigen sein wird.

Die häufig übereinstimmenden bakteriellen Befunde bei der Dyspepsie, chronischen Obstipation und nichtinfektiöser Colitis veranlaßte Nissle, diese 3 Gruppen ihrer Aetiologie nach als „Dysbakterien" aufzufassen. Die bakterielle Aetiologie erschien noch besonders dadurch erwiesen, daß es gelang, durch therapeutische Maßnahmen, die

lediglich der Verdrängung der bisher vorhandenen ungünstig zusammengesetzten Darmflora dienen sollte, oft gute Erfolge zu erzielen. Die erwähnten Krankheitserscheinungen entwickeln sich im allgemeinen nur ganz allmählich. Es ist also anzunehmen, daß bereits längere Zeit vorher schon eine anormale Darmflora, also eine Dysbakterie, bestanden hat. Sie vollzieht sich anscheinend in der Weise, daß ein antagonistisch minderwertiger Colieigenstamm gelegentlich eindringende fremde Keime garnicht oder nur wenig zu verdrängen vermag. An die Stelle des immer mehr weichenden Colistammes wird sich allmählich eine immer zahlreichere pathologische Darmflora setzen. Kommen nun noch andere Momente wie unzweckmäßige Ernährung, unzweckmäßiges Verhalten usw. hinzu, so wird sich aus der vorerst symptomlosen Dysbakterie ein mehr oder weniger charakteristisches Krankheitsbild entwickeln. Die Dysbakterie selbst kann nun sowohl im noch symptomlosen Vorstadium wie auf der Höhe des Krankheitsprozesses die Ursache von zahlreichen Fernwirkungen sein, die als Migräne, Furunkulose, Urticaria, Ekzeme, Dysmenorhoe in Erscheinung treten. Es sind dies die bisher so vielfach als „funktionell" gedeuteten Krankheitserscheinungen, über deren Aetiologie jedoch in der Tat vollkommene Unklarheit herrschte. Daß infolgedessen auch eine symptomatische Behandlung ohne Erfolg bleiben mußte, lag auf der Hand.

Versuche, eine aetiologisch zweckmäßige Therapie der bakteriellen Darmstörungen einzuführen, sind seit längerem bekannt. Der Metschnikoffsche Vorschlag, den Dickdarm in toto oder teilweise zu entfernen, ließ sich aus begreiflichen Gründen nicht durchführen. Eine Entkeimung des Darmes ist ebenfalls nicht möglich und wahrscheinlich ebenso höchst unzweckmäßig wie eine Darmresektion. So versuchte schon Metschnikoff auf anderem Wege zum Ziele zu kommen. Bekanntlich bleibt eine Darmfäulnis aus, wenn gleichzeitig Bedingungen für eine Milchsäuregärung geschaffen sind. Daher glaubte Metschnikoff den Bazillus bulgarikus, den wichtigsten Keim der Yoghurtmilch, der sich durch starkes Säuerungsvermögen auszeichnet, therapeutisch nutzbar machen zu können. Die weit verbreitete Anwendung der nach seiner Vorschrift hergestellten Yoghurtmilch, die allerdings keine Reinkultur des Bulgaricus darstellt, sondern noch einige Bakterien der gewöhnlichen Sauermilch enthält, ist bekannt. Sie wird jetzt teils therapeutisch bei Fäulnisdypepsie, Obstipation usw., besonders aber prophylaktisch empfohlen und benutzt. Die Metschnikoff'sche Theorie,

daß die Stoffwechselprodukte der Darmbakterien die Hauptquelle der „physiologischen Alterssklerose" darstellen, hat viel zur Verbreitung der Yoghurtmilchanwendung beigetragen. Erfolge sind ihr auch sicher nicht abzustreiten. Ein Nachteil besteht aber darin, daß die Ansiedlung des darmfremden Bazillus bulgaricus nicht gelingt. Auch bei Darreichung großer Dosen wird er im Stuhl nur in geringer Zahl vorgefunden und verschwindet nach Aussetzen der Behandlung bald ganz. Distaso und Schiller versuchten, die Ansiedlung durch Laktose- oder Dextrosezusatz zu unterstützen, mit negativem Erfolg. Es ist ferner zu bedenken, ob nicht etwa die günstigen therapeutischen Erfolge der Yoghurtmilch schon auf den in ihr enthaltenen Milchzucker zurückzuführen sind und ob der Gehalt an Bulgarikuskeimen überhaupt eine Rolle spielt. Rettger und Cheplin glaubten gute Erfolge von der Anwendung des Bac. acidophilus gesehen zu haben. Sie benutzten eine durch Beimpfung steriler Milch hergestellte Sauermilch. Aber auch hier mußten neben der Acidophilusmilch täglich große Mengen von Milchzucker verabfolgt werden, um eine Vermehrung der Keime zu begünstigen. Auch hier ließ sich schon durch Darreichung von Milch allein die Vermehrung der im Darm vorhandenen Acidophiluskeime erreichen. Der Haupterfolg schien also bei beiden Methoden auf der gleichzeitigen Verabfolgung von Milchzucker zu beruhen. Es gelang nicht, einen darmfremden Keim wie den Bac. bulgaricus anzusiedeln, noch einem bereits normal vorhandenen Keim ein dauerndes Übergewicht über andere Mikroben zu verschaffen. Daher war die Aussicht, die Bakterienzahl des Darms und das Zahlenverhältnis der einzelnen Arten zueinander für dauernd in einer von der Norm stärker abweichenden Weise zu ändern, gering. Allerdings lehrte die Erfahrung, daß übermäßige Gärung und Fäulnis nicht selten schon durch Änderung der bisherigen Ernährung beeinflußt werden können, in ersterem Fall durch reichlichere Zufuhr von Eiweiß, in letzterem durch vermehrte Zufuhr von Kohlehydraten. Hier genügt also die Wiederherstellung der normalen Flora zur Beseitigung der Symptome. So entwickelte sich allmählich die Anschauung, daß die Schlußfolgerungen Metschnikoff's von der Schädlichkeit der bakteriellen Verdauungstätigkeit doch nur bei pathologischer Steigerung derselben berechtigt sein könnten. Mehr und mehr brach sich die Ansicht Bahn, daß der Dickdarmflora bei normaler Zusammensetzung eine sehr wesentliche Aufgabe zukomme.

Nissle versuchte im Gegensatz zu Metschnikoff und Rettger die Herstellung einer einerseits zwar möglichst günstig zusammengesetzten, andererseits aber als völlig normal zu bezeichnenden Dickdarmflora. Er nahm an, daß die Ansiedlung fremder, insbesondere pathogener Keime nur dann möglich sei, wenn eine antagonistische Minderwertigkeit des Colieigenstammes vorliege, oder wenn sich im Stuhl das Bakterium coli überhaupt nicht nachweisen ließ.

Nissle hatte beobachtet, daß Mischungen von Coli- mit Typhusreinkulturen bei Innehaltung ungefähr gleicher quantitativer Bedingungen nach Übertragung auf Platten oft ein durchaus verschiedenes Zahlenverhältnis der Typhus- und Colikolonien ergaben. Zur genaueren Messung der antagonistischen Leistungsfähigkeit von Colistämmen gab er folgende Methode an: aus einer Typhusbouillonkultur wird eine Reihe gleich gefüllter Bouillonröhrchen mit einer gleichmäßig gefüllten Öse beimpft. Nach 7stündigem Wachstum bei 37^0 wird in die Röhrchen je einer der zu prüfenden Colistämme übertragen, ebenfalls wieder je eine gleichmäßig gefüllte Öse aus Bouillonkultur. Entsprechend wurden Kontrollen mit einem bekannten Stamm angesetzt. Die Mischkulturen blieben 14 Stunden im Brutschrank. Dann wurde von jeder eine Öse auf eine Endoplatte gebracht und ausgespatelt. Am nächsten Tage bestimmte man in den Partien der Platten, in welchen Coli- und Typhuskolonien räumlich getrennt lagen, ihr Verhältnis zueinander und berechnete das Ergebnis auf 100 Colikolonien. Den erhaltenen Wert nannte Nissle den „Coliindex". Es lag also der Gedanke nahe, antagonistisch hochwertige Colistämme therapeutischen Zwecken nutzbar zu machen. Die Stämme wurden auf Agarplatten gegeben, der Belag sodann in einer sterilen Fettmasse aufgeschwemmt und in darmlösliche Gelatinekapseln eingeschlossen. Das so gewonnene Therapeuticum erhielt den Namen „Mutaflor". Nach den Angaben von Nissle selbst wie von Geisse, Hoffmann, Werlé und Ulrich hat sich das Mutaflor bei infektiösen wie nichtinfektiösen Darmerkrankungen bewährt, besonders bei der sogen. Dysbakterie. Voraussetzung für den Erfolg ist die ausreichend lange Verabreichung des Mittels. Oft macht sich eine Wirkung erst nach mehreren Monaten bemerkbar. Sie pflegt aber dann auch anhaltend zu sein und zwar deswegen, weil jetzt der eingeführte Colistamm vollständig heimisch im Darm geworden zu sein scheint. Die Erfolge, die durch Mutaflor erzielt wurden, sieht Nissle als Beweis dafür an, daß die Dysbakterie

tatsächlich auf bakterieller Grundlage beruht und daß die Abweichungen von der normalen Darmflora nicht nur etwa sekundärer Natur sind und für den Krankheitsprozeß nur untergeordnete Bedeutung haben. Bemerkenswert waren weitere Beobachtungen bei Anwendung des Mittels. Bei perniciöser Anämie fand man regelmäßig einen niedrigen Coliindex, Heilerfolge mit Mutaflor wurden jedoch nicht erzielt. Vielleicht handelt es sich bei Erkrankungen dieser Art um sekundäre Schädigung der Colibakterien. Die Versager bei Typhus und Paratyphusdauerausscheidern ließen sich leichter erklären, da ja bei diesen Erkrankungen die Gallenblase als Dauerunterschlupf der Infektionserreger dient. Gute Erfolge hatte man dagegen bei Ruhrbazillenträgern.

Es wurde bereits erwähnt, daß der große Vorteil der Mutaflorbehandlung besonders darin besteht, daß nach genügend langer Behandlung der Mutaflorstamm vollständig an die Stelle des bisher minderwertigen Kolistammes tritt, wie durch Agglutinationsversuche nachgewiesen werden konnte. Ferner wurden bei erfolgter Ansiedlung des hochwertigen Stammes die vorher anwesenden Keime: Parocolibakterien, Proteusbazillen und Lacticusstreptokokken nicht mehr vorgefunden. Auch diese Mikroben hatten also dem wirkungskräftigeren Colistamm weichen müssen. Nissle wies nach, daß ein einmal angesiedelter hochwertiger Stamm noch 8 Jahre nach Aussetzen der Behandlung im Darme vorhanden war. Auf die neuerdings berichteten günstigen Erfolge der Mutaflortherapie bei Erkrankungen anderer Organe wird zum Schluß noch näher einzugehen sein.

Da nun nach Nissle die natürliche Abwehrkraft gegen Darmstörungen bakterieller Art vom Besitz einer hochwertigen Colirasse abhängig ist, so schlug Nissle vor, das erste Eindringen des Bakterium coli in den Darm des Neugeborenen garnicht erst dem Zufall zu überlassen, sondern den Versuch zu machen, hochwertige Stämme künstlich anzusiedeln. Der Vorschlag dürfte aber praktisch kaum durchzuführen sein.

Angeregt durch die Nissle'schen Beobachtungen, ferner durch die Arbeiten von Roos, Bienstock, Prell und Langer nahm Pfalz am hiesigen Institut „Untersuchungen über den Einfluß des Bakterium coli auf pathogene Darmkeime" vor. In seiner Arbeit fand Pfalz das Vorhandensein von nur einer entscheidend wirksamen Colieigengruppe bei jedem Individuum bestätigt, denn bei mehrfachen Stuhluntersuchungen desselben Patienten und Prüfung mehrerer Kolonien zeigten

Agglutination, Komplementbindung und Receptorenanalyse vollständige Gruppenübereinstimmung. Weiterhin wies Pfalz nach, daß außer dem antagonistischen Coliindex die Resistenz des Infektionserregers eine große Rolle spielen müsse. Auf Grund dieser und weiterer Beobachtungen mußte Pfalz die Frage: ist der antagonistische Index ein Rassekennzeichen? verneinen. Damit trat er in Gegensatz zu Nissle, der eine agglutinatorische Verwandtschaft der starken Stämme annehmen zu müssen glaubte, da er bei diesen Mitagglutination untereinander bis zur vollen oder annähernd vollen Titergrenze im Gegensatz zu schwachen Stämmen nachweisen konnte. Die Beobachtungen von Pfalz hatten jedenfalls eine weitere Kenntnis über immunbiologische Rassenunterschiede innerhalb der Coligruppe nicht erbringen können. In einer weiteren Arbeit warf Pfalz folgende Fragen auf:

„1. Sind die darmeigenen Colistämme der Paratyphusbazillenträger biologisch besonders minderwertig oder ihre Paratyphusbazillen gegenüber normaler Coliwirkung besonders resistent?

2. Ist die Überwucherung der Paratyphusstämme von Dauerausscheidern durch körperfremde Colibakterien experimentell möglich?

3. Gelingt die künstliche Übertragung und Daueransiedlung köperfremder Colikultur im Darm von Paratyphusbazillenträgern, und hat sie die Überwucherung und Vernichtung der Erreger zur Folge?"

Das Ergebnis war folgendes:

„1. Die physiologische Überwucherungsneigung der darmeigenen Colistämme von Paratyphusbazillenträgern ist ursprünglich oder infolge toxischer Schädigung im Verlaufe der Infektion abnorm gering; die Resistenz ihrer pathogenen Keime gegenüber normaler Coliwirkung überschreitet die Norm nur in einem Drittel der Fälle.

2. Die experimentelle Überwucherung der Paratyphusbazillen von Dauerausscheidern durch körperfremde, hochwertige Colibakterien ist daher im Reagensglas- bezw. Plattenkulturversuch möglich.

3. Ebenso kann bei langdauernder regelmäßiger Zufuhr deren Ansiedlung in den Darmwegen von Bazillenträgern mit dem Erfolg einer Verdrängung der darmeigenen Colistämme stattfinden, ohne die Dauerauscheidung der Krankheitserreger zu beheben."

In Anlehnung an die Pfalz'schen Untersuchungen unternahmen wir es, nochmals in einer größeren Versuchsreihe Beobachtungen anzustellen über den antagonistischen Coliindex in seinem Verhalten gegenüber Typhusbazillen.

Es wurden insgesamt 150 Stämme untersucht, die wir zum großen Teil aus dem Stuhl und Urin von Gesunden züchteten. Das Material stammte aus unserer Medizinal-Untersuchungsabteilung, die größere Umgebungsuntersuchungen einer Heil- und Pflegeanstalt vornahm. Eine weitere Anzahl von Stämmen züchteten wir aus unserem Material von Dauerausscheidern und zwar Typhus- und Paratyphusbazillenträgern.

Sämtliche Stämme wurden zunächst auf Endoagarplatten gebracht und Form und Aussehen der Einzelkolonie mit der Lupe einer genaueren Betrachtung unterzogen. Wir vermochten im allgemeinen 2 mit ziemlicher Konstanz wiederkehrende Typen zu unterscheiden und zwar 1. große, dunkelrote, vollständig undurchsichtige und 2. kleinere, mehr oder weniger stark gerötetete, durchsichtige Kolonien. Die ersteren zeigten außerdem meist einen starken Goldglanz. Übergänge zwischen beiden Typen kommen vor. Eine Unterscheidung in 4 Typen, wie Nissle sie vornimmt, glaubten wir nicht treffen zu können. Beide Typen fanden sich sowohl bei den aus normalen wie bei den aus pathologischen Stühlen gezüchteten Stämmen. Ein regelmäßig gehäufteres Vorkommen der einen oder anderen Art beobachteten wir nicht.

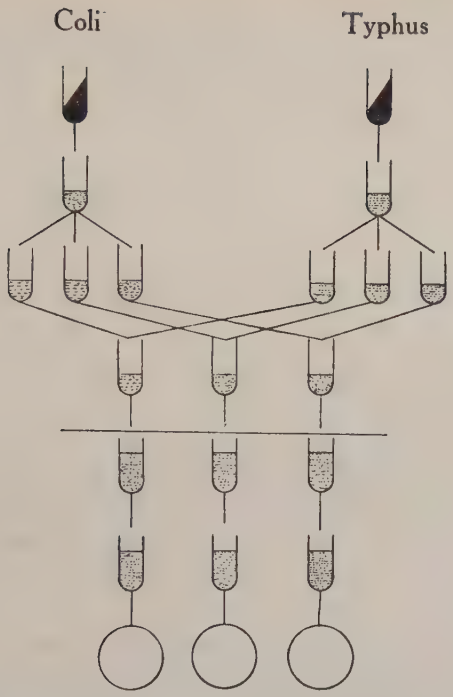
Von der Endoplatte erfolgte die Überimpfung auf Schrägagar. Zur Indexbestimmung wurden stets nur ganz frisch angelegte Kulturen benutzt. Nach erfolgter Indexbestimmung wurden die Stämme zur späteren Nachprüfung aufgehoben und alle 14 Tage weiter verimpft. Nahezu sämtliche Stämme wurden auf ihr biologisches Verhalten in der sogen. bunten Reihe geprüft und als zur Coligruppe zugehörig befunden. Den Indolnachweis führten wir mit dem Ehrlich'schen Reagenz. Das Indol fehlte in etwa 12,5%. Bekanntlich gehört die Indolbildung keineswegs zu den obligaten Eigenschaften der Coligruppe. So fand Konrich in einer größeren Untersuchungsreihe einen positiven Ausfall der Reaktion in etwa 50%. Die Lakmusmolke nach Petruschky zeigte bei allen geprüften Stämmen nach etwa 16stündigem Brutschrankaufenthalt eine ziemlich gleichmäßige Rötung und Trübung. Etwas größere Variationsbreite zeigten Rötung, Trübung bezw. Ausflockung in der Lakmusmilchzuckernutroselösung nach Barsiekow. Die Gasentwicklung und Fluoreszenserscheinung in dem von Rothberger angegebenen Neutralrotagar war im allgemeinen ziemlich gleichmäßig stark.

Die Indexbestimmung nahmen wir so vor, daß wir sämtliche Stämme mit ein und demselben Typhusstamm zur gegenseitigen Einwirkung zusammenbrachten. Schwierigkeiten bereitete anfangs, wie schon von Nissle und Pfalz betont wurde, die Herstellung eines geeigneten Verdünnungsgrades, um einerseits eine nicht zu dichte Aussaat auf den Platten zu erhalten und andererseits nicht durch eine zu spärliche Beimpfung ein fehlerhaftes Bild zu erzielen. Wir geben anschließend die von uns durchgeführte Versuchsanordnung wieder.

Eine volle „Normalöse" mit Coli- bezw. Typhuskultur wurde in 5 ccm Bouillonröhrchen übertragen. Aus diesen erfolgte die weitere Überimpfung wieder je einer Öse in 3 Bouillonröhrchen. Nach 16 stündigem Brutschrankaufenthalt stellten wir die „Kampfphase" her: 3 Bouillonröhrchen wurden mit je 1 ccm der Coli- und ebenfalls der Typhusbouillonkulturen beschickt. Nach abermaligem 16 stündigen Brutschrankaufenthalt gaben wir aus den Mischkulturen je 0,1 ccm in 10 ccm Kochsalzlösung und nach einer nochmaligen gleichen Verdünnung brachten wir je 0,05 ccm der Bakterienaufschwemmung auf Endoplatten, die am nächsten Tage ausgezählt wurden. Die erste Verdünnung erwies sich wegen zu dichter Aussaat als unbrauchbar, ebenso eine dritte wegen zu spärlicher Aussaat. Die dazwischen liegende Verdünnung bot dagegen ein sehr gutes Zahlenverhältnis räumlich getrennter Coli- und Typhuskolonien. Ausgezählt wurden mittels der Zählplatte nach Wolffhügel je 4 große Quadrate; die sich daraus ergebende Summe der Coli- bezw. Typhuskolonien in Verhältniszahlen ausgedrückt, ergab z. B.

Coli : Typhus wie 146 : 53 =
„ „ „ „ 3 : 1

Wie aus dem nebenstehenden Schema der Versuchsanordnung hervorgeht, kam jeder Versuch in dreimaliger Kontrolle zur Ausführung, um ein möglichst sicheres Durchschnittszahlenverhältnis der Keime zu erhalten. Als Kontrolle wurde ein Stamm, der das Verhältnis 1 : 1 gegenüber dem Typhuserreger ergeben hatte, in Abständen von einigen Tagen stets wieder in die Versuchsreihe einbezogen. Dieser Stamm behielt während der ganzen Beobachtungszeit seinen ursprünglich erkannten antagonistischen Indexwert bei. Selbstverständlich wurden alle Stämme namentlich die besonders hoch- und minderwertigen, wiederholt geprüft. Es zeigte sich, daß der Indexwert — abgesehen von geringen Schwankungen — sehr konstant blieb.



Schematische Darstellung der Coli-Indexbestimmung

Die Ergebnisse können, da es sich insgesamt um 150 Stämme handelt, hier nicht einzeln in Tabellenform, sondern nur zusammengefaßt angeführt werden.

Etwa 80 Stämme wurden aus dem Stuhl von Darmgesunden isoliert. Wir fanden die Nissle'sche Angabe, daß hochwertige Colirassen nur selten anzutreffen seien, bei diesen Stämmen bestätigt. Nur 8 der 80 Stämme, also nur 10%, besaßen einen höheren antagonistischen Indexwert. Unter höheren Werten verstehen wir dabei Werte von 3 : 1 und darüber. Nur ein Stamm hatte den sehr hohen Wert 7 : 1, der niedrigste Wert war 3 : 1 für den Typhuskeim. Worauf die gefundenen niedrigen Werte bei Darmgesunden zurückzuführen sind, vermögen wir ebensowenig wie Nissle zu erklären. Bei den fehlenden weiteren Angaben über die Patienten wäre es denkbar, daß sich unter den „Gesunden" doch eine Anzahl von Darmschwachen fände, die die Träger minderwertiger Rassen darstellten.

Größere Abweichungen von diesen Ergebnissen zeigten sich aber schon bei etwa 45 aus Urin herausgezüchteten Stämmen, und zwar war bei 11 Stämmen, mithin etwa 25%, teils ein hoher, teils ein niedriger Index zu beobachten. 6 Stämme zeigten eine starke Überlegenheit mit Werten von 4:1 bis hinauf zu 8:1 für den Colistamm. 5 Stämme dagegen boten das umgekehrte Verhältnis mit Werten 5:1 für den Typhuskeim. Der Befund von sehr hochwertigen Rassen unter diesen Stämmen erschien uns beachtenswert.

Wir prüften ferner mehrere Stämme aus dem Stuhl und Urin ein und desselben Patienten auf ihr antagonistisches Verhalten und fanden die bemerkenswerte Tatsache, daß beide Stämme den gleichen Indexwert aufzuweisen hatten.

Weiter versuchten wir, wie vor uns schon Nissle, die Lösung der Frage, ob ein starker Stamm einen schwachen im Plattenversuch zu verdrängen vermag. Die Schwierigkeit einer Unterscheidung zweier Colirassen auf der Endoplatte ließ sich dadurch umgehen, daß wir einen Colistamm, der keine Säure bildete — auf der Endoplatte also farblos wuchs — zu unserm Versuch heranzogen. Den Indexwert dieses Stammes gegenüber dem Typhuskeim hatten wir als 1:1 befunden. Wir brachten diesen Stamm mit dem als hochwertig erkannten Mutaflorstamm zur gegenseitigen Einwirkung in der üblichen Weise zusammen. Beide Kolonietypen ließen sich dann auch auf der Platte gut unterscheiden, da die Mutaflorkolonie starke Rötung und starken Glanz zeigte, während die des anderen Stammes keine oder nur ganz geringe Rötung aufwies. Der antagonistische Index ergab den Wert 3:1 für den Mutaflorstamm. Wenn man nun die ursprünglich gefundenen Werte beider Stämme — 9:1 für Mutaflor und 1:1 für den zweiten — in Betracht zieht, so ergibt sich hier eine Differenz. Immerhin darf man wohl die Nissle'sche Beobachtung, daß die Höhe des antagonistischen Index gegenüber Typhusbazillen auch einen brauchbaren Maßstab für die gegenseitige Überwucherungsfähigkeit der Colistämme bietet, bestätigen.

Sehr überrascht waren wir von den Ergebnissen der Indexbestimmung der Colirassen, die wir aus 26 Stühlen von Dauerausscheidern — und zwar 6 Typhus- und 20 Paratyphusbazillenträgern — gewannen. Der antagonistische Index war bei diesen durchweg ungewöhnlich hoch. 13 Stämme — also 50%! — zeigten Werte über 3:1 für Coli. Bei 6 Stämmen war ein konstanter Indexwert von

6 : 1 bis 9 : 1 für Coli festzustellen. Sogar der Nissle'sche Mutaflorstamm, den wir ebenfalls häufiger mitprüften und der den Indexwert 8 : 1 anzeigte, wurde von mehreren dieser Bazillenträgerrassen erreicht und übertroffen. Stark minderwertige Stämme fanden wir unter den Dauerausscheidern überhaupt kaum. Die niedrigsten Werte boten das Verhältnis 2 : 1 für den Typhuskeim. Im Anschluß hieran erwähnen wir, daß ein aus dem Stuhl eines Patienten, der gerade eine Enteritis überstanden hatte, gezüchteter Stamm ebenfalls den hohen Wert 4 : 1 für Coli ergab.

Die von Nissle immer wieder gemachte Beobachtung, daß die aus Bazillenträgerstühlen gezüchteten Rassen die minderwertigsten seien, können wir mithin keineswegs bestätigen. Ein Zufall darf bei der Zahl der untersuchten Stämme und den bei häufiger Kontrolle sich stets wieder zeigenden Ergebnissen wohl ausgeschlossen werden. Eine ausreichende Erklärung für dies merkwürdige Phänomen vermögen wir nicht zu geben. Hat vielleicht der Bazillenträgerstamm durch den dauernden Kampf mit dem pathogenen Keim an Resistenzkraft gewonnen? Der Gedanke liegt nahe. Es wäre wünschenswert, durch weitere Untersuchungen in dieser Richtung klärend zu wirken.

Durch Agglutinationsversuche suchten wir der Frage nach einer etwaigen Verwandtschaft bestimmter Coligruppen, so der als stark erkannten Stämme, näher zu treten. Bekanntlich weicht das serologische Verhalten des Colibazillus von dem eines typischen Krankheitserregers, wie des Typhusbazillus, wesentlich ab. Ein mit einem einzigen Typhusstamm hergestelltes Antiserum pflegt mit Typhusbazillen verschiedenster Abstammung absolut sicher zu reagieren. Anders beim Colibazillus. Ein Tierserum eines Colistammes agglutiniert wohl meistens — jedoch nicht immer — mit dem homologen Stamm, dagegen verhält es sich gegen andere Stämme durchaus ungleichmäßig. Außerdem enthält das Serum Gesunder häufig Normalagglutinine gegen Colibazillen. Man zog daraus den Schluß, daß die Anwendung der Agglutinationsmethode zur Identifizierung von Colibakterien nicht geeignet sei. Später glaubte man jedoch auf Grund weiterer Untersuchungsergebnisse die serologische Prüfung zur Feststellung der Verwandtschaft bestimmter Untergruppen von Colibakterien verwerten zu können.

Die Nissle'schen Beobachtungen, daß die antagonistisch leistungsfähigsten Stämme serologisch eine Sondergruppe darstellten, konnten, wie schon berichtet, von Pfalz nicht bestätigt werden.

Zu unseren Versuchen nahmen wir mehrere als stark erkannte Stämme und spritzten die im Wasserbad bei 60^0 abgetöteten Keime Kaninchen intravenös in wöchentlich ansteigenden Dosen von $^1/_{10}$ bis 2 Normalösen. Mit den so gewonnenen Seren, die eine Titerhöhe von 1600 bis 6400 aufwiesen, stellten wir den Castellani'schen Absättigungsversuch an. Wir konnten eine Verwandtschaft der Stämme mit hohem Index untereinander durch unsere Versuchsergebnisse nicht feststellen, jedoch wären unsere Untersuchungen zu gering an Zahl, als daß wir es wagen dürften, in dieser Richtung ein abschließendes Urteil zu fällen. Weitere Untersuchungen in dieser Frage, die augenblicklich am hiesigen Institut vorgenommen werden, zeitigen vielleicht weitere brauchbare Ergebnisse.

Zusammenfassung

Wir fassen unsere Ergebnisse wie folgt zusammen:

Die antagonistische Kraft eines jeden Colieigenstammes gegenüber Typhusbazillen kann durch den antagonistischen Index bestimmt werden. Der Index ein und desselben Stammes gegenüber ein und demselben Typhuskeim pflegt sehr konstant zu sein.

Der antagonistische Index verschiedener Colibakterien ist sehr verschieden hoch. Im Stuhl von Gesunden findet man relativ selten hochwertige Rassen. Im Harn von Gesunden werden Colibakterien mit sehr verschiedenem Indexwert gefunden. Wir beobachteten eine häufigere Kongruenz der Indexwerte von Colikeimen aus Stuhl und Harn desselben Individuums.

Im Plattenversuch vermag ein starker Stamm einen schwachen ebenso wie den Typhuserreger zu verdrängen.

Die besonders durch Nissle immer wieder hervorgehobene Tatsache von der hochgradigen Minderwertigkeit der Colirassen von Dauerausscheidern vermochten wir nicht festzustellen. Wir fanden im Gegenteil bei unseren Typhus- bezw. Paratyphusbazillenträgern durchschnittlich sehr hohe Indexwerte, die dem des Mutaflor ebenbürtig sind.

Stämme mit hohem antagonistischen Index verhalten sich agglutinatorisch nicht gleichartig.

Zum Schluß möchten wir nicht verfehlen, auf die neuerdings von Nissle berichteten guten Erfolge der Mutaflorbehandlung bei chronischen Gelenkerkrankungen hinzuweisen. Es handelte sich um mehrere Fälle von Arthritis deformans und Arthritis urica, bei denen durch die Stuhluntersuchung eine gleichzeitig bestehende „Dysbakterie" nachgewiesen werden konnte. Die Erfolge waren überraschend gut, selbst bei der deformierenden Gelenkerkrankung, hier wenigstens soweit es der Grad des anatomischen Gelenkprozesses noch erlaubte. Die Erfolge bei Arthritis urica lassen sich immerhin erklären, da ja die Gicht mit ihren Folgeerscheinungen auf Stoffwechselstörungen beruht. Schwieriger ist die Deutung der Erfolge bei Arthritis deformans. Sollten weitere Untersuchungen jedoch tatsächlich einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Gelenkprozeß und Störungen der Darmflora erbringen, so wäre auch bei dieser Erkrankung eine kausalere Therapie in Zukunft zu erwarten. Soviel aber steht schon heute fest, daß das Mutaflor in der Behandlung zahlreicher Darmerkrankungen, die früher nur einer symptomatischen Behandlung zugänglich waren, gute Erfolge gezeitigt hat. Es stellt jedenfalls eine wertvolle Bereicherung unseres Arzneischatzes dar.

Zum Schluß ist es mir eine selbstverständliche Pflicht, Herrn Professor Dr. Jötten für die freundliche Anregung zu dieser Arbeit verbindlichst zu danken. Ebenfalls möchte ich Herrn Priv. Dozenten Dr. Sartorius für die wertvollen Hinweise während der Arbeit meinen Dank aussprechen.

Literaturverzeichnis

Bienstock: Du role des baktéries de L' intestin. ann. de l'inst. Pasteur 1900. Bd. IV, S. 750

Breton: Sur le rôle cinasique des microbes normaux de l'intestin. compt. rend. soc. biol. T. 56, S. 434

Cohendy: Expériences sur la vie sans microbes Ann. Pasteur 1912

Conrady und Bierast: Das bakt. coli commune als Krankheitserreger, Handb. der path. Mikroorganismen von Kolle-Wassermann. Bd. 6, S. 483

Distaso et Schiller: Sur l' acclimation dans le gros intestin des microbes étrangers à la flore intestiale C. R. Soc. biol. 1914. Bd. 76, S. 243

Duclaux: Sur la germination dans en sol rîche en matiêres organiques mais exempt des microbes. Compt. rend. Acad. sciences. T. 100, 66, S. 32

Escherich: Die Darmbakterien des Säuglings und des Neugeborenen. Fortschr. d. Medizin. 1885, Bd. III, Nr. 16, S. 34

Geisse: Die Behandlung infektiöser Darmerkrankungen mit Mutaflor. Therapie der Gegenwart. 1919, S. 436

Hoffmann: Zur Behandlung der Ruhr. Münch. Med. Wochenschr. 1922, Nr. 22, S. 842

Jötten: Vergleiche zwischen dem Vaginalbac. Döderleins und dem bac. acidophilus des Säuglingsdarms. Arch. f. Hyg. Bd. 91, S. 144

Koch und Krämer: Über den Antagonismus von Colibakterien gegenüber Typhusbakterien, Staphylokokken und Streptococen. Untersuchung in vitro. Zentralbl. f. Bact. Bd. 123, S. 308

Konrich: Klinisches Jahrbuch Bd. 23, Heft 1, S. 1

Küster: Gewinnung und Züchtung keimfreier Säugetiere. Deutsche Med. Wochenschr. 1913, S. 1586

— Die Bedeutung der normalen Darmbakterien für den gesunden Menschen. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann Bd. 6, S. 468

Langer: Der antagonistische Index der Colibazillen. Deutsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 47, S. 1317

Lewin: Bakteriologische Darmuntersuchungen. Skand. Arch. f. Physiologie. 1904

Metschnikoff, E.: Recherches sur la cholera et les vibrions. Ann. de l'inst. Pasteur 1894

— Essais optimistes. Paris 1907

— Études sur la flore intestinale Ann. de l'inst. Pasteur 1898, S. 929

— Sur les microbes de la putréfaction intestinale. compt. rend. acad. science T. 147, S. 579

Metschnikoff, E.: Les microbes intestinaux. bull. de l'intest. Pasteur 1903, S. 265
— Études sur la Flore intestinale, poisons intestins et scléroses. Ann. de l'inst. Pasteur 1910, Bd. 24, S. 755
Metschnikoff:, O.: Notes sur l'influence des microbes dans le devéloppement des tétards bull. de l'inst. Pasteur T. 1, S. 268
Moro: Der Schottelius'sche Versuch an Kaltblütern. Jahrb. f Kinderheilk. Bd. 62. S. 430
— Morphologische und biologische Untersuchungen über die Darmbakterien der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 12, Heft 4
— Natürliche Darmdesinfektion. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 41, S. 2001
Naujoks: Das Vorkommen des bac. acidophilus bei Schwangeren und Gebärenden und sein zeitlicher und örtlicher Übergang auf den Neugeborenen. Zentralbl. f. Bakteriologie. 1921, Bd. 86, S. 582
Nissle: Die normalen Darmbakterien und ihre Bedeutung für den Organismus. Handb. der pathogenen Mikroorganismen von Kolle Kraus Uhlenhuth Bd. VI, 1 S. 391
— Die Colibakterien und ihre pathogene Bedeutung. Handb. der pathogenen Mikroorganismen von Kolle Kraus Uhlenhuth. Bd. VI, 1 S. 415
— Über die Grundlagen einer neuen ursächlichen Bekämpfung der pathologischen Darmflora. Deutsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 39, S. 1181
— Die antagonistische Behandlung chronischer Darmstörungen mit Colibakterien. Med. Kl. 1918, Nr. 2, S. 29
— Weiteres über die Mutaflorbehandlung unter besonderer Berücksichtigung der chronischen Ruhr. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 25, S. 678
— Der Mechanismus der Mutaflorwirkung bei Coliinfektionen der Harnwege. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 31, S. 981
— Die Heilung der chronischen Obstipation durch Mutaflor, ihre Grundlagen und ihre Bedeutung. Münch. med. Wochenschr. 1929, Nr. 42, S. 1745
— Über die Bedeutung bakt. Stuhluntersuchungen bei nichtinfektiösen Darmkrankheiten. Arch. f. Hyg. 1930, Bd. 103, S. 124
— Das Problem der Dysbakterie des Dickdarms und ihre Behandlung. Kl. Wochenschr. 1932, Nr. 35, S. 1456
— Die Beziehungen zwischen Darmflora und chronischen Gelenkerkrankungen und ihre Bedeutung für eine causale Therapie. Münch. med. Wochenschr. 1933 Nr. 20, S. 706
Nuttal und Thierfelder: Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 21 und 22
Pfalz: Über den Einfluß des Bact. coli auf pathogene Darmkeime, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 106, Heft 3, S. 504
— Ist die künstliche Ansiedlung biologisch hochwertiger Colibakterien möglich und von Einfluß auf die Dauerauscheidung von Paratyphusbazillen? Kl. Wochenschr. 1927, Nr. 4, S. 158
Pfaundler: Über das Verhalten des Bact. coli commune zu gewissen Stickstoffsubstanzen und zu Stärke. Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 31, S. 113.
Prell: Zur Frage der biologischen Bekämpfung pathogener Darmbakterien durch apathogene. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 88, S. 507

Rettger und Cheplin: Therapeutic applikation of bac. acidophilus. Proc. of the soc. exp. biol. and med. 1822, Bd. 19, S. 72
— Bac. acidophilus and its therapeutic application. Arch. of internat. med. 1922, S. 357
Roos: Zur Frage der intestinalen Autointoxikation und ihrer Behandlung. Med. Kl. 1913, Nr. 44, S. 1793
Schottelius: Die Bedeutung der Darmbakterien für die Ernährung. Arch. f. Hyg. Bd. 34, S. 210, Bd. 42, S. 48, Bd. 67, S. 177
Schweitzer: Über die Entstehung der Vaginalflora. Zentralbl. f. Gynäkologie 2. Orig. 1919, Bd. 43, S. 641
Straßburger: Über die Bedeutung der normalen Bakterien für den Menschen. Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 2289
Ulrich: Klinische Beobachtungen über Mutaflor bei verschiedenen Erkrankungen. Med. Klinik 1926, Nr. 30, S. 1152.
Werlé: Beitrag zur Therapie postdysenterischer Darmstörungen. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 49, S. 1581
Zadeck: Mutaflorbehandlung bei perniciöser Anämie. Therapie der Gegenwart 1921

Lebenslauf

Ich, Karl van de Loo, wurde am 4. April 1904 zu Kevelaer am Niederrhein als Sohn des prakt. Arztes Aegidius van de Loo geboren. Nach neunjährigem Besuch der humanistischen Gymnasien zu Kempen (Rhld.) und Emmerich a. Rh. bestand ich Ostern 1924 in Emmerich die Reifeprüfung. Dem Studium der Medizin widmete ich mich an den Hochschulen Freiburg i. Br., Bonn und Münster. Im Frühjahr 1926 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, das Staatsexamen legte ich im S.S. 1929 ab. Meine weitere Ausbildung fand ich auf der inneren Abteilung des städt. Clemenshospitals zu Münster, der chirurgisch-gynäkolog. Abteilung des Marienkrankenhauses zu Witten a. Ruhr und der inneren Abteilung der städt. Krankenanstalten zu Krefeld. Augenblicklich bin ich Assistent am hygienischen Institut der Universität Münster.